

**II pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Jauni drošuma dati no *CONFIRM* pētījuma (*Wong et al, 2021*) tika identificēti pēdējā Periodiski atjaunināmā drošuma ziņojuma vienotā novērtējuma (*PSUSA*) procedūrā (*PSUSA/00002905/202104*) par terlipresīnu saturošām zālēm, ko *PRAC* pabeidza 2021. gada decembrī. Šajā pētījumā, lai gan terlipresīna grupā bija ievērojami palielināta ietekme uz 1. tipa *HRS* kupēšanu (primārais efektivitātes mērķa kritērijs), 90. dienā nenovēroja nekādu dzīvildzes ieguvumu, salīdzinot ar placebo grupu. Līdz 90. dienai nāve iestājās 101 pacientam (51 %) terlipresīna grupā un 45 pacientiem (45 %) placebo grupā. No visiem nāves gadījumiem, par kuriem ziņots 90 dienu laikā, 11 % terlipresīna grupas pacientu mira elpošanas sistēmas traucējumu dēļ, salīdzinot ar 2 % placebo grupas pacientu. Turklāt terlipresīna grupā elpošanas mazspējas un akūtas elpošanas mazspējas sastopamība bija lielāka nekā placebo grupā (10 % pret 3 % elpošanas mazspējas gadījumā un 4 % pret 2 % akūtas elpošanas mazspējas gadījumā). Tika novērota arī sepses/septiskā šoka nopietnu blakusparādību (*SAE*) nelīdzsvarotība (7 % pret 0 %).

*CONFIRM* pētījuma *post hoc* analīze liecināja par pasliktinātu iznākumu terlipresīna grupā salīdzinājumā ar placebo grupu pacientu apakšgrupā ar sākotnējo kreatinīna līmeni serumā virs 5 mg/dl. Tāpēc tika pamatota turpmāka izpēte par pacientu grupām un riska faktoriem, kas saistīti ar paaugstinātu elpošanas mazspējas un nāves risku.

Saskaņā ar Eiropas Aknu pētījumu asociācijas (*EASL*) vadlīnijām pacientu ar dekompensētu cirozi ārstēšanai (*EASL, 2018*) pacientiem ar sākotnējo akūtu nieru bojājumu (*AKI*) stadijā > 1a ir ieteicams lietot albumīnu, lai izraisītu un uzturētu normovolēmiju vienlaikus ar terlipresīna ievadīšanu. Abu pētījumu grupās *CONFIRM* pētījumā albumīnu atbilstoši izmantoja kā standarta terapiju. *CONFIRM* pētījuma rezultāti liecina, ka novērotais lielais elpošanas disfunkcijas biežums varētu būt saistīts ar iespējamu farmakodinamisku mijiedarbību starp albumīnu un terlipresīnu. Tāpēc nepieciešama turpmāka izpēte par albumīna un terlipresīna kombinētās lietošanas ieguvuma un riska attiecību.

ES zāļu aprakstā ir ieteikts lietot bolus terapiju ar terlipresīnu, un bolus ievadīšana tika izmantota arī *CONFIRM* pētījumā. *Cavallin et al. 2016.* gadā veiktajā pētījumā norādīja, ka nepārtraukta terlipresīna infūzija ir saistīta ar labāku drošuma profilu nekā bolus ievadīšana, tādējādi izvairoties no terlipresīna maksimālās koncentrācijas plazmā un līdz ar to iespējamu nopietnu blakusparādību, tostarp tilpuma pārslodzes un elpošanas mazspējas, samazināšanos. Pierādījumu turpmāka izpēte bija nepieciešama, lai noskaidrotu, vai terlipresīna ieguvuma un riska attiecību *HRS* indikācijas gadījumā varētu uzlabot, palielinot ieteikto devu.

Ņemot vērā iepriekšminēto *PSUSA, PRAC* uzskatīja, ka atbilstošajā procedūras pārskatīšanā jāveic rūpīga terlipresīna ieguvuma un riska attiecības novērtēšana *HRS* gadījumā.

Tāpēc, ņemot vērā iepriekš minētās bažas, 2021. gada 22. decembrī Dānijas Zāļu aģentūra saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu uzsāka procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem, un lūdz *PRAC* novērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi uz terlipresīnu saturošu zāļu ieguvuma un riska attiecību, un izdot ieteikumu par to, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā. Šīs procedūras darbības joma aprobežojās ar 1. tipa *HRS* indikāciju.

*PRAC* 2016. gada 22. februārī izsniedza ieteikumus, kurus *CMDh* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

### **PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Terlipresīna ieguvums 1. tipa *HRS* ārstēšanā tiek uzskatīts par pierādītu, pamatojoties uz pierādījumiem no klīniskajiem pētījumiem un metaanalīzes, kas liecina par terlipresīna labvēlīgu

ietekmi uz 1. tipa *HRS* kupēšanu, salīdzinot ar placebo un midodrīnu/oktreotīdu. Jaunie *CONFIRM* pētījuma dati apstiprināja noteikto terlipresīna efektivitāti 1. tipa *HRS* ārstēšanā, pamatojoties uz 1. tipa *HRS* kupēšanas iznākumu. Turklāt tika noteiktas citas metaanalīzes, par kurām tika ziņots, ka tām ir līdzīgi efektivitātes rezultāti par labu terlipresīnam. Tomēr apkopotie dati no *Mallinckrodt* pētījumiem (OT-0401, *REVERSE* un *CONFIRM*) neuzrādīja statistiskās dzīvildzes atšķirības starp terlipresīnu un placebo jebkurā laika punktā līdz 90 dienām. Attiecīgi vienotajā metaanalīzē, kurā iekļauts *CONFIRM*, netika konstatētas dzīvildzes atšķirības starp terlipresīnu un placebo. *PRAC* uzskatīja, ka šis konstatējums rada bažas, jo visbūtiskākais iznākums attiecībā uz 1. tipa *HRS* pacientiem ir pagarināt aknu transplantācijas iespēju, palielinot dzīvildzi. Tomēr pastāv zināma nenoteiktība attiecībā uz dzīvildzes iznākumu, jo rezultāti dažādos pārskatītajos pierādījumos (pētījumos un metaanalīzē) ir atšķirīgi, jo pētījumi ir neviendabīgi un ir atkarīgi no metaanalīzēs izmantotajiem konkrētajiem atlases kritērijiem. Daži no mazākajiem randomizētajiem kontrolētajiem pētījumiem (*RCT*) norāda uz nenozīmīgu dzīvildzes ieguvumu, kas ir labvēlīgs terlipresīnam, bet vislielākajiem *RCT* tas nav. Līdz ar to, ja tās tiek kombinētas un svērtas atbilstoši pētījuma lielumiem, dzīvildzes ieguvums, šķiet, izzūd.

Novērtējot riska faktoros, kas saistīti ar samazinātu vai vispār nereaģēšanu uz terlipresīna terapiju, tika novērots, ka, lietojot terlipresīnu pacientiem ar sākotnējo *sCr* virs 5 mg/dl, proporcionālais terlipresīna efekts uz *HRS* kupēšanu bija mazāks. Turklāt pētījumu OT-0401, *REVERSE*, *CONFIRM* apkopotajos datos pacientiem ar sākotnējo *sCr* virs 5 mg/dl pēc 14 dienām bija 2 reizes lielāks nāves risks nekā placebo lietotājiem. Absolūtajos mērījumos tā ir 27,2 % mirstības atšķirība, kas runā par labu placebo terapijai, un tāpēc pacientiem ar progresējošu nieru disfunkciju, kuru kreatinīna līmenis pārsniedz 5 mg/dl, pētījumā nebija ieguvuma no ārstēšanas ar terlipresīnu. *PRAC* apsprieda sliekšņa (*sCr* virs 5 mg/dl) prognostisko spēju prognozēt nelabvēlīgu iznākumu atsevišķam pacientam un uzskatīja, ka pacienti ar 1. tipa *HRS*, kurus ārstē ar terlipresīnu, ir sarežģīti un viņu prognoze, visticamāk, būs atkarīga arī no daudziem citiem svarīgiem prognostiskajiem faktoriem, tostarp, vecuma, cirozes cēloņa (piemēram, alkohola vai bezalkohola) un blakusslimībām. Līdzīgi no *Wong et al* (2022) veiktā *CONFIRM* pētījuma *post-hoc* analīzes pacientiem ar ļoti progresējošu aknu slimību, kas definēta kā *ACLF* 3. pakāpe, tika novērota samazināta efektivitāte un paaugstināta mirstība. *PRAC* norādīja, ka tās ir *post-hoc* analīzes, kas jāinterpretē piesardzīgi. Turklāt tika atzīmēts, ka lēmumi par atsevišķu 1. tipa *HRS* gadījumu ārstēšanu jāpieņem ārstam pēc saviem ieskatiem, jo šos pacientus ārstē atbilstoši viņu individuālajiem apstākļiem progresīvā eksperta vidē. To atbalstīja eksperti, ar kuriem procedūras laikā konsultējās *PRAC*. Saskaņā ar novērojumiem un diskusiju *PRAC* uzskatīja, ka pārskatītie dati rada bažas par terlipresīna terapijas ieguvumu un risku konkrētām pacientu grupām, tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka zāļu aprakstā (4.2. un 4.4. apakšpunktā un attiecīgajos lietošanas instrukcijas punktos) ir jāiekļauj brīdinājums, lai izvairītos no terlipresīna terapijas pacientiem ar sākotnējo *sCr* līmeni virs 5 mg/dl un/vai 3. pakāpes *ACLF*.

Novērtētie drošuma dati atklāja, ka mirstība līdz 90. dienai terlipresīnam bija lielāka nekā placebo grupai *CONFIRM* pētījumā. *CONFIRM* pētījumā par letālām nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar elpošanas mazspēju, sepsi un septisko šoku, tika ziņots lielākam procentuālajam skaitam pacientu terlipresīna grupā. Apkopoto pētījumu datu analīze atklāja līdzīgus konstatējumus. Visbiežāk ziņotās respiratorās nevēlamās blakusparādības terlipresīna grupā bija elpošanas mazspēja, aizdusa, plaušu tūska un izsvīdums pleiras izsvīdumā, un par šiem notikumiem terlipresīna grupā ziņots biežāk nekā placebo grupā. Pamatojoties uz apkopotajiem datiem no trim pārskatītajiem pētījumiem, *PRAC* konstatēja, ka elpošanas traucējumu un ar tiem saistīto nevēlamo blakusparādību sastopamība terlipresīna grupā bija ievērojami lielāka nekā aplēstā sastopamība saskaņā ar pašreizējā zāļu apraksta 4.8. apakšpunktu, kur, piemēram, elpošanas mazspēja pašlaik ir norādīta ar biežumu "retāk". Tādēļ *PRAC* uzskatīja, ka zāļu aprakstā ir jāatjaunina nevēlamo blakusparādību "elpošanas mazspēja", "plaušu tūska", "elpošanas diskomforts", "dispnoja" biežums. Tika apspriesta šo reakciju rašanās uzraudzība. Eksperti piekrita, ka brīdinājums par šķidrums pārslodzes uzraudzību ir pamatots atbilstoši

ārstējošo centru protokoliem, ar kuriem attiecīgi pielāgo ārstēšanu ar albumīnu un diurētiskiem līdzekļiem, bet nav iespējams noteikt skaidri definētu protokolu vai instrumentu. Zāļu aprakstā jāiekļauj formulējums, lai sniegtu norādījumus zāļu izrakstītājiem un pacientiem par regulāras uzraudzības prasībām, kas jāņem vērā ārstēšanas laikā (asinsspiediens, sirdsdarbības ātrums, skābekļa piesātinājums, nātrijs un kālija līmenis serumā, kā arī šķidrums līdzsvars), un īpaša piesardzība, ārstējot pacientus ar kardiovaskulārām vai plaušu slimībām. Turklāt jāpievieno norādījumi nesākt ārstēšanu ar terlipresīnu pacientiem, kuriem ir parādījušies jauni elpošanas traucējumi vai elpceļu slimības saasināšanās, un pārtraukt ārstēšanu, ja elpošanas traucējumu simptomi ir smagi vai nemazinās (zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts un attiecīgais(-ie) lietošanas instrukcijas apakšpunkts(-i)).

Tika novērtēti arī elpošanas traucējumu rašanās riska faktori. Saskaņā ar *CONFIRM* pētījuma *post hoc* apakšgrupas analīzi pacientu grupai ar smagu aknu darbības samazināšanos, jo īpaši pacientiem ar 3. pakāpes *ACLF* un *MELD* punktu skaitu  $\geq 39$ , bija augstākā riska atšķirība attiecībā uz elpošanas ceļu mazspējas un ar šķidrums pārslodzi saistītu nopietnu nevēlamo blakusparādību rašanos, lietojot terlipresīnu, salīdzinājumā ar placebo. Mehānisms starp stipri pavājinātu aknu darbību un paaugstinātu jutību pret terlipresīna izraisītiem elpošanas traucējumiem šobrīd nav skaidrs, un šo saistību varētu ietekmēt citi faktori. *PRAC* norādīja, ka tās ir *post-hoc* analīzes, kas jāinterpretē piesardzīgi. Papildus un līdzīgi secinājumiem par samazinātu ieguvumu šajās pacientu apakšgrupās tika atzīmēts, ka lēmumi par ārstēšanu individuālos 1. tipa *HRS* gadījumos ir jāpieņem ārstējošam ārstam pēc saviem ieskatiem, jo šos pacientus ārstē atbilstoši viņu individuālajiem apstākļiem uzlabotā ekspertu vidē. To atbalstīja eksperti, ar kuriem procedūras laikā konsultējās *PRAC*. Atbilstoši novērojumiem un diskusijām *PRAC* uzskatīja, ka pārskatītie dati rada bažas par risku, kas saistīts ar terlipresīna terapiju konkrētām 1. tipa *HRS* pacientu grupām, tāpēc secināja, ka ir lietderīgi zāļu aprakstā iekļaut brīdinājumu par saistību starp *ACLF* 3. pakāpi un/vai *MELD* punktu skaitu  $\geq 39$  un par elpceļu mazspējas attīstību un tādējādi paaugstinātu mirstību (zāļu apraksta 4.4 apakšpunkts un attiecīgie lietošanas instrukcijas apakšpunkti).

Tika apspriesta arī albumīna modificējošā loma terlipresīna izraisītas elpceļu mazspējas gadījumā. Tiek uzskatīts, ka pacientiem ar augstu albumīna līmeni serumā ir lielāks elpošanas mazspējas risks, ja tie tiek ārstēti ar terlipresīnu. *CONFIRM* pētījumā iepriekš albumīnu lietoja lielākās devās nekā *EASL* vadlīnijās ieteiktās devas, un saskaņā ar pārskatā iekļauto ekspertu ziņojumu, kas var būt veicinājis iepriekš minētos konstatējumus par drošumu. *PRAC* uzskatīja, ka, ņemot vērā atšķirības pazīnotajā praksē starp ASV un ES un to, ka albumīns ir daļa no standarta aprūpes un terlipresīna efektivitāte ir atkarīga no albumīna infūzijas, nav nepieciešams veikt pasākumus saistībā ar albumīna vienlaicīgu lietošanu. Tomēr ir svarīgi pastiprināt terlipresīna zāļu informāciju, lai ieteiktu piesardzību, ja terlipresīnu lieto kopā ar cilvēka albumīnu, un lai apsvērtu cilvēka albumīna devas samazināšanu elpošanas mazspējas vai šķidrums pārslodzes pazīmju vai simptomu gadījumā (zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts un attiecīgie lietošanas instrukcijas apakšpunkti).

Pamatojoties uz sepses/septiskā šoka gadījumu nelīdzsvarotību starp terlipresīna un placebo grupu visos trijos pētījumos, faktu, ka riska starpība (*RD*) 7 % (95 % *TI* = 3,5, 10,5) *CONFIRM* pētījumā ir statistiski nozīmīga un ka sepse/septisks šoks ir nopietns notikums un iespējama letāla komplikācija šiem pacientiem (60 % pacientu ar sepsi *CONFIRM* pētījumā nomira no notikuma), *PRAC* uzskatīja, ka sepse/septisks šoks ir svarīgs identificēts terlipresīna risks, kas ir jāpievieno zāļu informācijai kā uzskaitīta blakusparādība kopā ar brīdinājumu zāļu izrakstītājiem un pacientiem par šiem notikumiem. Turklāt zāļu aprakstā ir jāiekļauj norādījumi par to, kā katru dienu novērot simptomus, kas liecina par infekciju (zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunkts un attiecīgie lietošanas instrukcijas punkti).

Tika izvērtēti pierādījumi par alternatīvo ievadišanas veidu nepārtrauktas intravenozas (i. v.) infūzijas veidā Reģistrācijas apliecības īpašnieki iesniedza informāciju par vairākiem literatūrā publicētiem

pētījumiem<sup>1</sup>, kuros pētīja terlipresīna nepārtrauktas i. v. infūzijas efektivitāti 1. tipa *HRS* dažādos apstākļos. *PRAC* norādīja, ka dati par nepārtrauktas infūzijas drošumu un efektivitāti ir ierobežoti, jo īpaši pētījumos, kuros nepārtraukta infūzija tiek salīdzināta ar bolus injekciju. Tomēr pamatojoties uz izskatītajiem pētījumiem literatūrā un īpaši lielākajā identificētajā pētījumā (*Cavallin*, 2016), terlipresīna nepārtrauktas intravenozas infūzijas rezultāti liecina par atbildes reakciju uz ārstēšanu, kas salīdzināma ar terlipresīna intravenozu bolus lietošanu un mazākiem nevēlamo blakusparādību rādītājiem. Klīnisko pētījumu laikā sākumdeva bija 2 mg/dienā. Ja netika novērota atbildes reakcija uz ārstēšanu, devu var palielināt līdz ne vairāk kā 12 mg dienā. Lietojot šīs devas, ar ārstēšanu saistīto nevēlamo blakusparādību rādītājs joprojām bija zems. Turklāt pēc intravenozas infūzijas terlipresīna kopējā koncentrācija asinīs bija zemāka, salīdzinot ar bolus injekciju. *PRAC* norādīja, ka pētījumu pozitīvie rezultāti ir noveduši pie nepārtrauktas infūzijas iekļaušanas klīniskās ārstēšanas vadlīnijās (*EASL*, 2018) un klīniskajā praksē. Jāatzīmē, ka šos rezultātus apstiprina arī *AHEG* paziņotā klīniskā pieredze. *AHEG* eksperti norādīja, ka viņu klīniskā pieredze atbalsta pašreizējos ieteikumus par devām nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā klīniskās ārstēšanas vadlīnijās (*EASL* 2018), kā arī divus esošos nacionālos zāļu apraksta atjauninājumus par nepārtrauktu infūziju kā alternatīvu bolus infūzijai, kas jau veikta Itālijā un Austrijā.

Kopumā, neskatoties uz pierādījumu ierobežojumiem, kā izklāstīts, *PRAC* uzskatīja, ka terlipresīna nepārtrauktas intravenozas infūzijas rezultātā uzlabojas vispārējais drošuma profils klīniski nozīmīgā apmērā, lai gan efektivitāte netiek uzskatīta par ietekmētu. Mazāka terlipresīna dienas deva kombinācijā ar stabilāku plazmas koncentrāciju saistībā ar nepārtrauktu infūziju var uzlabot drošuma profilu, vienlaikus joprojām sasniedzot līdzīgus atbildes reakcijas rādītājus. *PRAC* uzskatīja, ka novēroto ar ārstēšanu saistīto smago nevēlamo blakusparādību (kā iepriekš norādījis *Cavallin*, 2016) samazinājumu nepārtrauktas infūzijas veidā var drošības pārskatā īpaši ekstrapolēt uz nopietnām blakusparādībām saistībā ar elpošanas traucējumiem un sepsi. Tomēr joprojām nav skaidrs, vai šī ievadīšanas metode var samazināt elpošanas mazspējas un sepse risku salīdzinājumā ar bolus injekciju. Ņemot vērā izvērtētos datus, *PRAC* uzskata, ka zāļu informācija ir jāatjaunina, lai ieteiktu pastāvīgu infūziju kā alternatīvu bolus injekcijai. Turklāt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā ir sniegti skaidri ieteikumi par devām, lai novērstu zāļu lietošanas kļūdas.

Tika apstiprināta arī tieša saziņa ar veselības aprūpes speciālistiem, kā arī saziņas plāns, lai informētu attiecīgos veselības aprūpes speciālistus par jaunajiem ieteikumiem un riska mazināšanas pasākumiem, par kuriem panākta vienošanās, kā aprakstīts iepriekš.

Ņemot vērā iepriekšminēto, komiteja uzskata, ka terlipresīnu saturošo zāļu, kas indicētas 1. tipa *HRS* ārstēšanai, ieguvuma un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek veikti saskaņotie grozījumi zāļu informācijā.

### **PRAC ieteikuma pamatojums**

tā kā:

- Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru, izvērtējot farmakovigilances datus par terlipresīnu saturošām zālēm, kas indicētas 1. tipa *HRS* ārstēšanai.
- *PRAC* izskatīja visu datu kopumu, tostarp *CONFIRM* pētījuma klīniskos datus, apkopotos datus par 3 pētījumiem (*OT-0401*, *REVERSE*, *CONFIRM*) un reģistrācijas apliecības īpašnieka(-u) rakstveidā iesniegtos datus. *PRAC* arī ņēma vērā rezultātus, kas tika iegūti, apspriežoties ar *ad-hoc* ekspertu grupu.

---

<sup>1</sup> Halimi, 2002; Angeli, 2006; Angeli, 2008; Gerbes, 2009; Cavallin, 2015; i, 2016; Arora, 2020; Kulkarni, 2022.

- Pamatojoties uz pieejamajiem datiem par efektivitāti (tostarp datiem, kas kļuva pieejami kopš sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas), *PRAC* secināja, ka pierādījumi nerada nopietnas šaubas par noteikto efektivitāti attiecībā uz 1. tipa *HRS* kupēšanas iznākumu, bet dzīvildzes ieguvums joprojām ir neskaidrs.
- *PRAC* arī secināja, ka terlipresīnu saturošu zāļu lietošana 1. tipa *HRS* ārstēšanai ir saistīta ar paaugstinātu elpošanas traucējumu risku un sepses/septiska šoka risku. *PRAC* ņēma vērā iespējamo aditīvo iedarbību, vienlaicīgi lietojot albumīnu un terlipresīnu, jo pats albumīns ir saistīts ar tilpuma pārslodzes un elpošanas mazspējas risku, un salīdzinājumā ar ES klīniskajām vadlīnijām *CONFIRM* izmantoja kopumā lielākas albumīna devas.
- *PRAC* ieteica atjaunināt zāļu informāciju, lai ņemtu vērā pašreizējās klīniskās zināšanas par terlipresīna drošumu, to lietojot 1. tipa *HRS* ārstēšanā, ar brīdinājumiem un piesardzības pasākumiem attiecībā uz elpošanas mazspēju un sepsi/septisko šoku. Tāpat *PRAC* ieteica zāļu aprakstā iekļaut brīdinājumu piesardzīgi lietot albumīnu, lietojot kopā ar terlipresīnu.
- *PRAC* uzskatīja, ka pārskatītie dati rada bažas par terlipresīna terapijas ieguvumu un risku konkrētām pacientu grupām, proti, pacientiem ar progresējošu nieru disfunkciju (kas definēta ar sākotnējo *SCR* virs 442  $\mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl)) un smagu aknu slimību (kas definēta kā 3. pakāpes *ACLF* un/vai *MELD* rezultāts  $\geq 39$ ), jo terlipresīna lietošana šajās pacientu grupās ir saistīta ar paaugstinātu mirstības, efektivitātes un nevēlamo blakusparādību, tostarp elpošanas mazspējas, risku (īpaši pacientiem ar 3. pakāpes *ACLF* un/vai *MELD* punktu skaitu  $\geq 39$ ). Tādējādi *PRAC* secināja, ka zāļu informācija ir jāatjaunina, lai norādītu, ka no terlipresīna lietošanas 1. tipa *HRS* ārstēšanā pacientiem ar sākotnējo *SCR* virs 442  $\mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl) vai 3. pakāpes *ACLF* un/vai *MELD* vērtējumu  $\geq 39$  ir jāizvairās, ja vien veselības aprūpes speciālisti neuzskata, ka ieguvumi no ārstēšanas ar terlipresīnu pārsniedz riskus konkrētajam pacientam.
- *PRAC* izskatīja papildu pierādījumus par terlipresīna ievadīšanu nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā, kas ir alternatīva apstiprinātajai ievadīšanas metodei (bolus injekcija). Lai gan *PRAC* norādīja, ka pieejamie pierādījumi ir ierobežoti, tomēr tas liecina, ka nepārtraukta infūzija uzlabo terlipresīna vispārējo drošuma profilu klīniski nozīmīgā apmērā, vienlaikus saglabājot efektivitāti. Tādēļ kā riska mazināšanas pasākumu *PRAC* kā alternatīvu ievadīšanas veidu ieteica zāļu informācijai pievienot nepārtrauktu i. v. infūziju.
- *PRAC* arī vienojās par tiešas saziņas ar veselības aprūpes speciālistiem izplatīšanu, kā arī par saziņas plānu, lai uzsvērtu jauno informāciju un brīdinājumus attiecībā uz identificētajiem riskiem, kas pievienoti zāļu informācijai.

Ņemot vērā iepriekšminēto, komiteja uzskata, ka terlipresīnu saturošo zāļu, kas indicētas 1. tipa *HRS* ārstēšanai, ieguvuma un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek veikti saskaņotie grozījumi zāļu informācijā.

Tāpēc komiteja iesaka veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas terlipresīnu saturošām zālēm, kas indicētas 1. tipa *HRS* ārstēšanai.

### ***CMDh* nostāja**

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CMDh* piekrita *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

### ***Vispārīgs secinājums***

*CMDh* uzskata, ka terlipresīnu saturošu zāļu, kas indicētas 1. tipa *HRS* ārstēšanai, ieguvuma un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek veikti iepriekš aprakstītie grozījumi zāļu informācijā.

Tāpēc *CMDh* iesaka veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas terlipresīnu saturošām zālēm, kas indicētas 1. tipa *HRS* ārstēšanai.